

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
3. Januar 2002 (03.01.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/00660 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07D 487/04,
A61K 31/519, A61P 9/00, 15/10 // (C07D 487/04, 239:00,
231:00)

(74) Anwalt: ISENBRUCK, Günter; Bardehle, Pagenberg,
Dost, Altenburg, Geissler, Isenbruck, Theodor-Heuss-An-
lage 12, 68165 Mannheim (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/07378

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EC,
EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN,
IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US,
UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Internationales Anmeldedatum:
28. Juni 2001 (28.06.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 31 584.4 29. Juni 2000 (29.06.2000) DE

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML,
MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter
Strasse 250, 64293 Darmstadt (DE).

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden
Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen
eintreffen

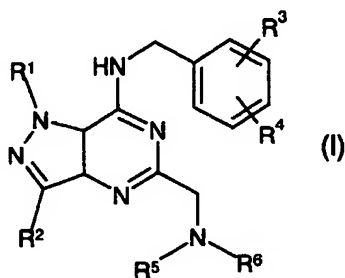
(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): JONAS, Rochus
[DE/DE]; Stormstrasse 7, 64291 Darmstadt (DE).
SCHELLING, Pierre [CH/DE]; Bardenbergweg 17,
64367 Mühlthal (DE). CHRISTADLER, Maria [DE/DE];
Dürerstrasse 10, 63322 Rödermark (DE). BEIER, Nor-
bert [DE/DE]; Maximilian-Kolbe-Strasse 11, 64354
Reinheim (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: 5-AMINOALKYL-PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINES WITH A PHOSPHODIESTERASE V-INHIBITING EFFECT

(54) Bezeichnung: 5-AMINOALKYL-PYRAZOLO[4,3-D]PYRIMIDINE MIT PHOSPHODIESTERASE V INHIBIERENDER
WIRKUNG



(57) Abstract: The invention relates to 5-aminomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidines of general formula (I), wherein the radicals R¹ to R⁶ have the meanings given in the text. The compounds demonstrate a phosphodiesterase V-inhibiting effect and can be used for treating diseases of the cardiovascular system and for treating potency disorders.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Aminomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (I), in der die Reste R¹ bis R⁶ die im Text angegebene Bedeutung haben. Die Verbindungen zeigen eine Phosphodiesterase V-Hemmung und können zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems und zur Behandlung von Potenzstörungen eingesetzt werden.

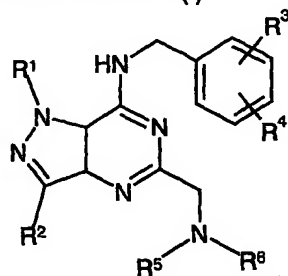
WO 02/00660 A1

5-AMINOALKYL-PYRAZOLO (4,3-D) PYRIMIDINE MIT PHOSPHODIESTERASE V INHIBIERENDER WIRKUNG

Die vorliegende Erfindung betrifft 5-Aminoalkyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (I)

5

10



I

in der die Reste R¹ bis R⁶ die im Text angegebene Bedeutung haben, sowie deren Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als c-GMP-Phosphodiesteraseinhibitor.

15

Substanzen mit c-GMP-Phosphodiesterase-hemmenden Eigenschaften sind seit mehreren Jahren bekannt. Sie dienen bei krankhaft erhöhtem cyclo-Guanosinmonophosphat (c-GMP)-Spiegel zu dessen Senkung. Dadurch werden die bei einem erhöhtem c-GMP-Spiegel auftretenden Symptome wie Entzündungshemmung und -verhinderung und Muskelentspannung unterdrückt bzw. verhindert. c-GMP-Phosphodiesterasehemmer kommen insbesondere zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankheiten sowie von Potenzstörungen zum Einsatz.

20

Es gibt verschiedene Molekül-Verbindungsklassen, die für ihre c-GMP-Phosphodiesterase-hemmenden Eigenschaften bekannt sind.

Dies sind zum einem Chinazoline, die beispielsweise in J.Med.Chem.36, Seite 3765 ff (1993) und in J.Med.Chem. 37, Seite 7106 ff. (1994) beschrieben sind.

25

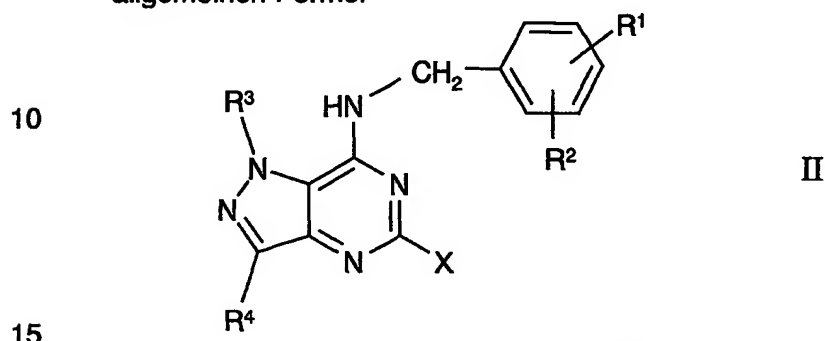
Zum anderen eignen sich auch Pyrazolopyrimidinone, die in der WO 94/28902 beschrieben sind. Hier wird auch die Verwendung der Substanzklasse zur Behandlung von Impotenz offenbart.

30

35

Die Verwendung von Thieno[2,3-d]pyrimidinen zur Behandlung von Herz-Kreislaufkrankungen und Impotenz ist in der deutschen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 196 44 228.1 offenbart.

- 5 Schließlich ist in der deutschen Anmeldung mit dem Aktenzeichen 199 42 474.8 die Verwendung von Pyrazolo[4,3-d]pyrimidinen mit der allgemeinen Formel

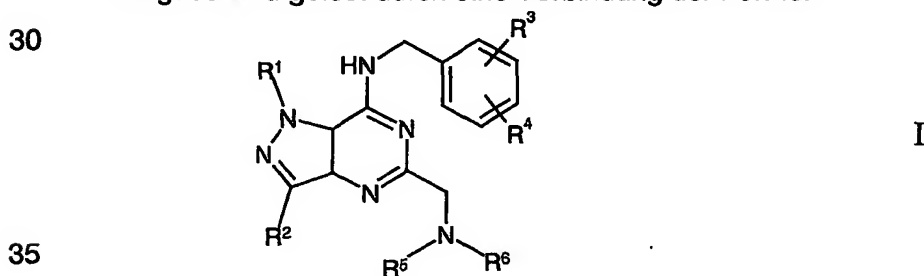


beschrieben. Die Substituenten R¹ bis R⁴ stehen dabei für eine Hydroxygruppe, verschiedene Alkyl-, Alkoxy- oder Halogengruppen oder Wasserstoff. X ist entweder eine Cycloalkylgruppe oder Cycloalkylengruppe mit 5 bis 12 C-Atomen, eine Phenyl- oder Phenylmethylgruppe oder eine lineare oder verzweigte Alkylengruppe mit 1 bis 10 C-Atomen, in der ein oder zwei CH₂-Gruppen durch -CH=CH-Gruppen ersetzt sein können, und wobei

20

sämtliche oben für den Substituenten X definierten Gruppen einfach mit einer -COOH-, C(O)O(C₁-C₆-Alkyl)-, -C(O)NH₂-, -C(O)NH(C₁-C₆-Alkyl), -C(O)N(C₁-C₆-Alkyl)₂ oder -CN-Gruppe substituiert sind.

25 Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, neue Verbindungen bereitzustellen, die als Arzneimittel verwendet werden, wobei insbesondere eine Verwendung als c-GMP-Phosphodiesteraseinhibitor erwünscht ist. Diese Aufgabe wird gelöst durch eine Verbindung der Formel



wobei

R^1 , R^2 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe bedeuten,

5

R^3 , R^4 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_8 -Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der neben Kohlenstoffatomen gegebenenfalls ein oder mehrere Sauerstoffatome enthalten kann,

10

R^5 , R^6 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, die mit einer oder mehreren Hydroxyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, Amin-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Nitrilo-, N-Morpholino-, Phenyl-, Benzodioxol- oder Pyridylgruppen substituiert sein kann, oder eine C_4 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeuten, oder gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an die sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls

15

20

eines oder mehrere weitere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome enthält und der mit einer oder mehreren C_1 - C_8 -Alkyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, C_1 - C_8 -Alkylol-, C_1 - C_6 -Oligohydroxyalkyl-, Amino- Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, $-SO_2R^7$ - oder $-C(O)R^7$ -Gruppen substituiert ist,

25

R^7 eine C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Fluoralkyl-, eine gegebenenfalls durch Alkyl-, Halogen- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

30

Es wurde gefunden, daß die 5-Aminoalkyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der Formel (I) sowie deren physiologisch verträgliche Salze vorteilhafte pharmakologische Eigenschaften aufweisen.

35

Insbesondere zeigen die Moleküle der allgemeinen Formel (I) eine spezifische Inhibierung der c-GMP-Phosphodiesterase. Daher sind diese Verbindungen insbesondere zur Behandlung von Erkrankungen des Herz-Kreis-

laufsystems sowie der Behandlung und der Therapie von Potenzstörungen, die in Form von erektiler Dysfunktion auftreten, geeignet.

5 Die Ermittlung der biologischen Aktivität der erfindungsgemäßen Verbindungen (I) geschieht beispielsweise nach der Methode, die in der WO 93/06104 beschrieben ist. Dabei wird die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen für c-GMP- und c-AMP-Phosphodiesterase durch die Ermittlung der IC_{50} -Werte bestimmt. Der IC_{50} -Wert ist dabei die Konzentration des Inhibitors, die zu einer 50 %-igen Inhibierung der Enzymaktivität
10 benötigt wird. Die dabei verwendeten Phosphodiesterasen können nach bekannten Methoden isoliert werden, die beispielsweise von W.J. Thompson et al. in Biochem. 10, Seiten 311 ff (1971) beschrieben werden. Die Durchführung der Versuche kann etwa nach der modifizierten „batch“-Methode von W.J. Thompson und M.M. Appleman, beschrieben in Biochem. 18, Seiten 5228 ff (1979), erfolgen.
15

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) bei der Behandlung und Therapie von Potenzstörungen wurde durch Inhibierung der Phenylephedrin-induzierten Kontraktionen in Corpus Cavemosum-Präparationen von Hasen nachgewiesen. Dabei erfolgt der Nachweis
20 der biologischen Aktivität vorteilhafterweise nach der Methode, die von F. Holmquist et al. in J. Urol., 150, Seiten 1310 bis 1350 (1993) beschrieben wird.

25 Vorteilhafte Resultate konnten erhalten werden, wenn Verbindungen der allgemeinen Formel (I) verwendet wurden, in denen die Reste R^1 bis R^5 die nachfolgend angegebene Bedeutung haben.

30 Die Reste R^1 , R^2 sind verschieden und ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen oder verzweigten (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, wobei R^1 insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe und R^2 insbesondere eine Propyl- oder Butylgruppe ist.

35 Die Reste R^3 und R^4 können gleich oder verschieden sein und befinden sich in den Positionen 3 und 4 des Phenylrings; sie bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte (C_1 - C_6)-

Alkylgruppe, eine lineare oder verzweigte (C₁-C₆)-Alkoxygruppe oder Halogen, oder bilden zusammen eine Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Ethylenoxy-, Methylenoxy- oder Ethylendioxygruppe.

- 5 Die Reste R⁵ und R⁶ können gleich oder verschieden sein und bedeuten unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C₁-C₆-Alkylgruppe, die unsubstituiert ist oder mit einer oder mehreren Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitril-, Methylamin-, Ethylamin-, Dimethylamin-, Diethylamin-, Pyridyl-, Benzodioxol- oder N-Morpholinogruppen substituiert ist, oder eine
- 10 Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe, oder R⁵, R⁶ bilden mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidiny- oder Piperaziny- ring, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxy-, Hydroxycarbonyl-, C₁-C₂-Alkylamin-, -SO₂-R⁷ oder -C(O)-R⁷-Gruppen substituiert ist, wobei R⁷ eine C₁-C₃-Alkyl-, eine C₁-C₃-Fluoralkyl-, eine
- 15 durch eine oder mehrere Alkyl- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich zu Anwendung als Arzneimittel, wobei sowohl Human- als auch Veterinärmedikamente her-

20 gestellt werden können.

Bei diesen Anwendungen werden die erfindungsgemäßen Verbindungen häufig in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze eingesetzt. Als sol-

25 che eignen sich allgemein Metallsalze, beispielsweise Alkali- und Erdalkali- metallsalze, und Ammoniumsalze, beispielsweise von Ammoniak selbst oder von organischen Aminen.

Eine andere, bei den erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugte Form von Salzen sind Säureadditionssalze. Diese lassen sich mit den üblichen,

30 einem Fachmann bekannten Verfahren darstellen, beispielsweise durch Umsetzen der erfindungsgemäßen Verbindungen mit der jeweiligen Säure in einem inerten Lösungsmittel und anschließend Isolieren des Salzes, beispielsweise durch Eindampfen. Beispiele für Säuren, die physiologisch unbedenkliche Salze liefern, sind zum einen anorganische Säuren, wie

35 beispielsweise Schwefelsäure, Salpetersäure, Halogenwasserstoffsäure,

beispielsweise Chlorwasserstoffsäure oder Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäuren, beispielsweise Orthophosphorsäure, oder Sulfaminsäure.

5 Zu anderen bilden auch organische Säuren geeignete Salze. Dies sind beispielsweise Ameisensäure, Essigsäure, Propionsäure, Pivalinsäure, Diethylelessigsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Pimelinsäure, Fumar-
säure, Maleinsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Gluconsäure, Ascorbinsäure, Nikotinsäure, iso-Nikotinsäure, Methan- und
10 Ethansulfonsäure, Ethandisulfonsäure, 2-Hydroxyethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Naphthalin-mono- und -disulfonsäuren, und Laurylschwefelsäure.

Zur Verwendung als Arzneimittel werden die erfindungsgemäßen Verbindungen bzw. deren physiologisch unbedenkliche Salze zu geeigneten
15 pharmazeutischen Zubereitungen konfektioniert. Dabei werden sie mit mindestens einem geeigneten Träger oder einem Hilfsstoff, der fest, flüssig oder halbflüssig sein kann, in eine geeignete Dosierungsform gebracht. Solche pharmazeutischen Zubereitungen sind ein weiterer Gegenstand der Erfindung.

20 Als Trägerstoff kommen dabei die üblichen, einem Fachmann bekannten organischen und anorganischen Substanzen in Frage, die je nach der vorgesehenen Applikation, also enteral, parenteral oder topisch, ausgewählt werden. Allgemeine Beispiele für derartige Substanzen sind Wasser,
25 pflanzliche Öle, Benzylalkohole, Alkylenglykole, Polyethylenglykole, Glycerintriacetat, Gelatine, Kohlenhydrate, beispielsweise Lactose oder Stärke, Magnesiumstearat, Talk und Vaseline. Bei der Auswahl der vorstehend erwähnten Trägersubstanzen ist dabei selbstverständlich darauf zu achten, daß diese nicht mit den erfindungsgemäßen Substanzen rea-
30 gieren.

Beispiele für Verabreichungsformen bei der oralen Anwendung, die die erfindungsgemäß bevorzugte Applikationsform darstellt, sind insbesondere
35 Tabletten, Pillen, Dragees, Kapseln, Pulver, Granulate, Sirupe, Säfte und Tropfen.

Bei der rektalen Anwendung wird insbesondere zurückgegriffen auf Suppositorien, bei der parenteralen Anwendungen werden Lösungen verwendet, vorzugsweise ölige oder wäßrige Lösungen, weiterhin finden auch Suspensionen, Emulsionen und Implantate Verwendung.

5

Beispiele für die topische Anwendung schließen Salben, Cremes und Pulver ein.

10

Eine andere Möglichkeit besteht darin, die erfindungsgemäßen Verbindungen zu lyophilisieren. Die Lyophilisate können dann beispielsweise zur Herstellung von Injektionspräparaten verwendet werden.

15

Die Zubereitungen der erfindungsgemäßen Substanzen können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe wie Gleit-, Konservierungs-, Stabilisierungs- und Netzmittel, Emulgatoren, Salze zur Beeinflussung des osmotischen Drucks, Puffersubstanzen, Farb- und Geschmacksstoffe enthalten. Beispiele für solche Substanzen sind Vitamine.

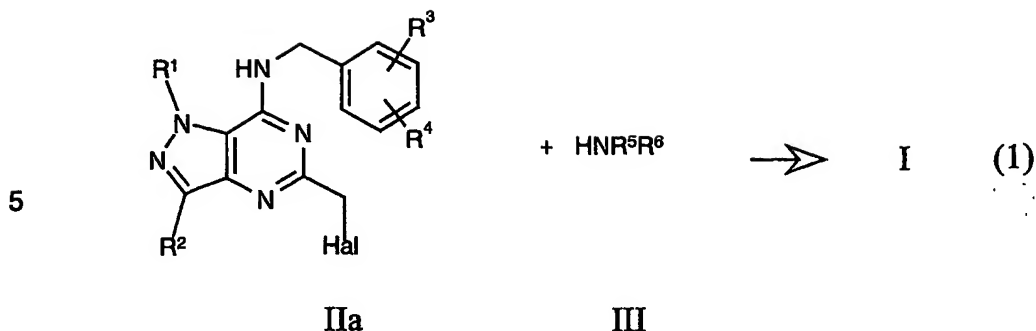
20

Die Dosierungsmenge der erfindungsgemäßen Substanzen liegt vorzugsweise bei Mengen 1 bis 500 mg, insbesondere 5 bis 100 mg pro Dosierungseinheit. Tägliche Dosierungseinheiten sind dabei von 0,02 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Dabei gilt jedoch, daß die individuelle Dosis von Patient zu Patient und auch für jeden einzelnen Patienten stark schwanken kann und von verschiedensten Faktoren abhängt. Solche Faktoren sind beispielsweise die Wirksamkeit der eingesetzten speziellen Verbindung, Alter, Körpergewicht, allgemeiner Gesundheitszustand, Geschlecht, während des Verabreichungszeitraums eingenommene Kost, Verabreichungszeitpunkt sowie Verabreichungsweg, Ausscheidungsgeschwindigkeit, Arzneistoffkombination sowie die Schwere der jeweiligen Erkrankung.

30

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) werden hergestellt durch Umsetzung des entsprechenden 5-Halogenomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidins der allgemeinen Formel (II a) mit dem entsprechenden Alkylamin der Formel (III), wie dies in der nachfolgenden Gleichung (1) gezeigt ist.

35



10 In den Formeln (II a) und (III) haben die Substituenten R¹ bis R⁶ die im Zusammenhang mit der Formel (I) angegebene Bedeutung. Hal steht für ein Halogenatom, vorzugsweise für Chlor.

Die Umsetzung nach der Gleichung (1) wird dabei bei Temperaturen von -30 bis 150°C, vorzugsweise 0 bis 120 °C, durchgeführt. Die Reaktion kann dabei in Substanz, ohne Verwendung eines Lösungsmittels, durchgeführt werden, oder unter Verwendung eines geeigneten Solvens. Als solche eignen sich generell die üblichen, einem Fachmann bekannten Lösungsmittel. Beispiele sind Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol und Xylol, chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform und Dichlormethan, Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert-Butanol, Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran und Dioxan, Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- und monoethylether, Ethylenglykoldimethylether, Ketone wie Aceton und Butanon, Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid, N-Methylpyrrolidon und Dimethylformamid, Nitrile wie Acetonitril, Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid, Nitroverbindungen wie Nitromethan und Nitrobenzol, Ester wie Ethylacetat, sowie Gemische der oben genannten Lösungsmittel. Vorzugsweise werden Dimethylformamid und/oder N-Methylpyrrolidon als Solvens verwendet.

35 Nach beendeter Reaktion wird die erhaltene Substanz auf die übliche Weise aufgearbeitet, beispielsweise durch Extraktion mit einem organischen Lösungsmittel nach Versetzen mit Wasser und dem üblichen Isolier-

ren der Verbindung, beispielsweise durch Abdestillieren des Lösungsmittels. Generell wird der erhaltene Rückstand zur Reinigung umkristallisiert.

5 Die 5-Halogenomethyl-pyrazolo[4,3-d]pyrimidine der allgemeinen Formel (II a) lassen sich aus den entsprechenden 4-Chlor-pyrazolo[4,3-d]pyrimidinen durch Umsetzung mit dem entsprechenden, gegebenenfalls substituierten Benzylamin darstellen. Die Beschreibung einer analogen Reaktion, bei der der Pyrimidinring statt mit einer Halogenomethylfunktion mit einer Gruppe X substituiert ist, wie sie in der oberen Formel (II)

10 definiert wurde, ist in der deutschen Anmeldung Aktenzeichen 199 42 474.8 der Anmelderin beschrieben. Die dort offenbarten Reaktionsbedingungen lassen sich auf die Substanzen der vorliegenden Erfindung übertragen.

15 Die 4-Chlor-pyrazolopyrimidine lassen sich in literaturbekannter Weise erhalten, siehe beispielsweise Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Die Erfindung wird nun in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert.

20 Dabei sind die Temperaturen in °C angegeben, und die Abkürzungen haben die einem Fachmann bekannte Bedeutung. Sämtliche Produkte wurden dabei nach vollendeter Reaktion aufgearbeitet, indem Wasser zugegeben und der pH-Wert der Lösung auf Werte zwischen ca. 2 und 10, je nach erhaltenem Produkt, eingestellt wurde. Anschließend wurde mit

25 Ethylacetat oder Dichlormethan extrahiert, die organische Phase abgetrennt und getrocknet. Danach wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der erhaltene Rückstand durch Chromatographie an Kieselgel und/oder Kristallisation gereinigt.

30 Beispiel 1

Eine Lösung von 2 g 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-chlormethyl-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in 10 ml in DMF wird mit 5 ml 3-Aminopropanol versetzt und zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

35 Anschließend wird mit Wasser verdünnt und mit Essigester extrahiert. Das nach üblicher Aufarbeitung erhaltene ölige Produkt wird in alkoholischer

- 5 HCl gelöst und mit Essigester bis zur Trübung versetzt. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und aus Isopropanol/Essigester umkristallisiert. Man erhält 3,1 g 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids.
F. = 207°

Beispiel 2

- 10 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 4-Piperidinol verwendet wurde.

- 15 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinolmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.
F. = 206°.

Beispiel 3

- 20 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 2-Hydroxyethylamin verwendet wurde.

- 25 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.
F. = 201°.

- 30 Beispiel 4

- 35 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von N-(2-Hydroxyethyl)-piperazin verwendet wurde.

Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Trihydrochlorids erhalten.

5 F. =176°.

Beispiel 5

10 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von 3-Methoxypropylamin verwendet wurde.

15 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Dihydrochlorids erhalten.
F. =211°.

Beispiel 6

20 Die Umsetzung wurde durchgeführt wie in Beispiel 1 beschrieben, wobei an Stelle des 3-Aminopropanols eine äquivalente Menge von N,N-Dimethylethylendiamin verwendet wurde.

25 Nach Versetzen mit der jeweiligen Säure wurde dann das 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin in Form seines Trihydrochlorids erhalten.
F. =223°.

30 Analog wurden erhalten:

(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
5-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino]-pentan-1-ol
35

- 3-{4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propane-1,2-diol
(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin
5 2-{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino}-ethanol
(3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl}-amin
(2S,3S,4S,5R)-6-{[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino}-hexane-1,2,3,4,5-
10 pentaol

Die nachfolgenden Beispiele betreffen pharmazeutische Zubereitungen:

15 **Beispiel A: Injektionsgläser**

Eine Lösung von 100g eines Wirkstoffs der Formel (I) und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.
20

Beispiel B: Suppositorien

25 Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel (I) mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und läßt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

30 **Beispiel C: Lösung**

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel (I), 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlen. Diese Lösung kann in Form von
35 Augentropfen verwendet werden.

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 g eines Wirkstoffes der Formel (I) mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel E: Tabletten

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel (I), 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpreßt, derart, daß jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

10

Beispiel F: Dragees

Analog Beispiel E werden Tabletten gepreßt, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

15

Beispiel G: Kapseln

2 kg Wirkstoff der Formel (I) werden in üblicher Weise in Hartgelatinekap-seln gefüllt, so daß jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffe enthält.

20

Beispiel H: Ampullen

Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel (I) in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

25

30

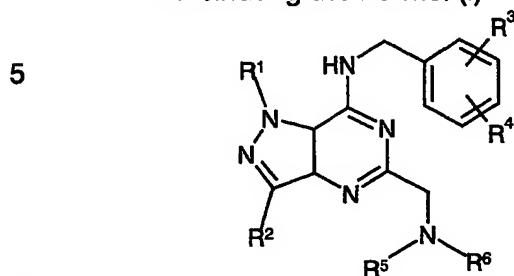
Beispiel I: Inhalations-Spray

Man löst 14 g Wirkstoff der Formel (I) in 10 l isotonischer NaCl-Lösung und füllt die Lösung in handelsübliche Sprühgefäße mit Pump-Mechanismus. Die Lösung kann in Mund oder Nase gesprüht werden. Ein Sprühstoß (etwa 0,1 ml) entspricht einer Dosis von etwa 0,14 mg.

35

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



I

in der

15 R^1 , R^2 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_8 -Alkylgruppe bedeuten,

20 R^3 , R^4 entweder gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine Hydroxylgruppe, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, eine C_1 - C_8 -Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen mit den C-Atomen, an die sie gebunden sind, einen 5-8-gliedrigen Ring bilden, der neben Kohlenstoffatomen gegebenenfalls ein oder mehrere Sauerstoffatome enthalten kann,

25 R^5 , R^6 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte C_1 - C_8 -Alkylgruppe, die mit einer oder mehreren Hydroxyl-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, Amin-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amin-, Nitrilo-, N-Morpholino-, Phenyl-, Benzodioxol- oder Pyridylgruppen substituiert sein kann, oder eine C_4 - C_7 -Cycloalkylgruppe bedeuten, oder
 30 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an die sie gebunden sind, einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls eines oder mehrere weitere Stickstoff- und/oder Sauerstoffatome enthält und der mit einer oder mehreren C_1 - C_8 -Alkyl-, Hydroxy-, C_1 - C_8 -Alkoxy-, C_1 - C_8 -Alkylol-, C_1 - C_6 -Oligohydroxyalkyl-, Amino-, Mono(C_1 - C_8 -Alkyl)-amino-, Di(C_1 - C_8 -Alkyl)amino-, $-SO_2R^7$ - oder $-C(O)R^7$ -Gruppen
 35 substituiert ist,

R^7 eine C_1 - C_8 -Alkyl-, C_1 - C_8 -Fluoralkyl-, eine gegebenenfalls durch Alkyl-, Halogen- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

5

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R^1 , R^2 verschieden und ausgewählt sind aus der Gruppe bestehend aus Wasserstoff und linearen oder verzweigten (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, wobei R^1 insbesondere eine Methyl- oder Ethylgruppe und R^2 insbesondere eine Propyl- oder Butylgruppe ist,

10

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind, sich in den Positionen 3 und 4 des Phenylrings befinden, unabhängig voneinander Wasserstoff, eine lineare oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkylgruppe, eine lineare oder verzweigte (C_1 - C_6)-Alkoxygruppe oder Halogen bedeuten, oder zusammen eine Propylen-, Butylen-, Pentylen-, Ethylenoxy-, Methylenoxy- oder Ethylendioxygruppe bilden,

15

R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder eine C_1 - C_6 -Alkylgruppe, die unsubstituiert ist oder mit einer oder mehreren Hydroxy-, Methoxy-, Ethoxy-, Nitril-, Methylamin-, Ethylamin-, Dimethylamin-, Diethylamin-, Pyridyl-, Benzodioxol- oder N-Morpholinogruppen substituiert ist, oder eine Cyclopentyl- oder Cyclohexylgruppe bedeuten, oder R^5 , R^6 zusammen mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen Piperidiny- oder Piperaziny- ring, der gegebenenfalls mit einer oder mehreren Hydroxy-, Hydroxycarbonyl-, C_1 - C_2 -Alkylamin-, $-SO_2-R^7$ oder $-C(O)-R^7$ -Gruppen substituiert ist, bilden, wobei R^7 eine C_1 - C_3 -Alkyl-, eine C_1 - C_3 -Fluoralkyl-, eine durch eine oder mehrere Alkyl- oder Nitrilgruppen substituierte Phenylgruppe oder eine Benzodioxolgruppe ist.

20

25

30

3. 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-

35

- propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
- 5-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino]-pentan-1-ol
- 3-{4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propane-1,2-diol
- (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin
- 2-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino]-ethanol
- (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[1-methyl-5-[(2-morpholin-4-ylethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
- (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino]-hexane-1,2,3,4,5-pentaol
- oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
4. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.
5. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung aus der Gruppe bestehend aus 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo [4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinolmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-

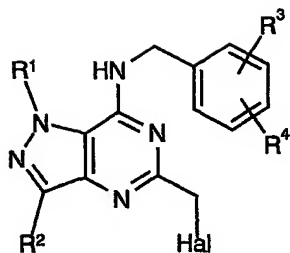
methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin,
 5 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
 5-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino]-pentan-1-ol
 10 3-{4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl}-propane-1,2-diol
 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
 2-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino]-ethanol
 15 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-ylethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
 (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino]-hexane-1,2,3,4,5-pentaol
 20 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

6. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder einer ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels zur c-GMP-Phosphodiesterasehemmung.
 25
7. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Herz-Kreislaufkrankheiten.
8. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihrer physiologisch unbedenklichen Salze zur Herstellung eines Arzneimittels gegen Potenzstörungen.
 30
9. Verwendung nach einem der Ansprüche 6 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung verwendet wird, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(3-
 35

hydroxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyri-
 midin, 7-(3-Chlor-4-methoxybenzylamino)-5-(4-hydroxypiperidinol-
 methyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-
 methoxybenzylamino)-5-(2-hydroxyethylaminomethyl)-1-methyl-3-
 5 propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-
 methoxybenzylamino)-5-(N-(2-hydroxyethyl)-piperazinomethyl)-1-
 methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-
 methoxybenzylamino)-5-(3-methoxypropylaminomethyl)-1-methyl-3-
 propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin, 7-(3-Chlor-4-
 10 methoxybenzylamino)-5-(N,N-dimethylaminoethylaminomethyl)-1-
 methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin,
 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-(1-methyl-3-propyl-5-[(pyridin-3-
 ylmethyl)-amino]-methyl)-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
 5-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
 15 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-amino]-pentan-1-ol
 3-[4-[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-piperazin-1-yl]-propane-1,2-diol
 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-[5-(4-dimethylamino-piperidin-1-
 ylmethyl)-1-methyl-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl]-amin
 20 2-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-propyl-1H-
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-ethyl-amino]-ethanol
 (3-Chloro-4-methoxy-benzyl)-{1-methyl-5-[(2-morpholin-4-yl-
 ethylamino)-methyl]-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-yl)-amin
 (2S,3S,4S,5R)-6-[[7-(3-Chloro-4-methoxy-benzylamino)-1-methyl-3-
 25 propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-ylmethyl]-methyl-amino}-hexane-
 1,2,3,4,5-pentaol
 oder einem ihrer physiologisch unbedenklichen Salze.

10. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprü-
 30 che 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß ein 5-Halogenomethyl-
 pyrazolo[4,3-d]pyrimidin der allgemeinen Formel (IIa)

35



IIa

in dem die Substituenten R¹ bis R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen, mit einem Alkylamin der allgemeinen Formel (III)



III

in dem die Substituenten R⁵ und R⁶, die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung haben, umsetzt und die erhaltene Substanz gegebenenfalls reinigt.

11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 oder eines ihre physiologisch unbedenklichen Salze mit mindestens einem geeigneten Hilfs- oder Trägerstoff in eine geeignete Dosierungsform bringt.